

Attorney Docket No. 00626A/HG

IN THE UNITED STATES PATENT  
AND TRADEMARK OFFICE



Applicants : Takafumi KOHAMA et al.

Serial No. : 09/943,712

Filed : August 31, 2001

For : PHARMACEUTICAL COMPOSITION

Art Unit : 1615

Examiner :

SUBMISSION OF PRIORITY DOCUMENT

ASSISTANT COMMISSIONER FOR PATENTS  
Washington, D.C. 20231

S I R :

Applicants claim priority under 35 USC 119. To complete this claim, there is enclosed a certified copy of the priority document on which priority is claimed under 35 USC 119.

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO.</u>	<u>FILING DATE</u>
Japan	2000-265082	September 1, 2000

Respectfully submitted,

MARSHALL J CHICK  
Reg. No. 26,853

Frishauf, Holtz, Goodman,  
Langer & Chick, P.C.  
767 Third Ave., 25th Floor  
New York, NY 10017-2023  
Tel. No. (212) 319-4900  
Fax No.: (212) 319-5101  
MJC/lld

RECEIVED

DEC 13 2001

Express Mail Mailer Label  
No.: EL 82216002900  
Date of deposit: December 5, 2001

I hereby certify that this paper is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 CFR 1.10 on the date indicated above and is addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231

Laraine Dobies  
Laraine Dobies

In the event that this Paper is late filed, and the necessary petition for extension of time is not filed concurrently herewith, please consider this as a Petition for the requisite extension of time, and to the extent not tendered by check attached hereto, authorization to charge the extension fee, or any other fee required in connection with this Paper to Account No. 06-1378.

FP200128

09/24/2001

RECEIVED

DEC 13 2001

TECH CENTER 1600/2900



日本特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日  
Date of Application:

2000年 9月 1日

出願番号  
Application Number:

特願2000-265082

出願人  
Applicant(s):

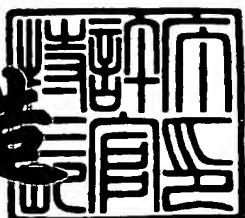
三共株式会社

出願人  
三共株式会社  
代表者  
及川耕造

2001年 8月 3日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

及川 耕造



出証番号 出証特2001-3068786

【書類名】 特許願

【整理番号】 2000161SZ

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/403

C07D209/04

【発明者】

【住所又は居所】 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

【氏名】 古濱 孝文

【発明者】

【住所又は居所】 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

【氏名】 稲葉 寿守

【特許出願人】

【識別番号】 000001856

【氏名又は名称】 三共株式会社

【代理人】

【識別番号】 100081400

【弁理士】

【氏名又は名称】 大野 彰夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100092716

【弁理士】

【氏名又は名称】 中田 ▲やす▼雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100096666

【弁理士】

【氏名又は名称】 室伏 良信

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010216

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9704937

【包括委任状番号】 9704935

【包括委任状番号】 9704936

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 医薬組成物

【特許請求の範囲】

【請求項1】

N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-C<sub>0</sub>A還元酵素阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物。

【請求項2】

HMG-C<sub>0</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチン、アトルバスタチン又はロスバスタチンである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

HMG-C<sub>0</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチン又はアトルバスタチンである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 硫酸塩と、HMG-C<sub>0</sub>A還元酵素阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物。

【請求項5】

HMG-C<sub>0</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチン、アトルバスタチン又はロスバスタチンである、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】

N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 硫酸塩と、アトルバスタチンを、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項7】

N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-



7-イル) - 2, 2-ジメチルプロパンアミド 硫酸塩と、プラバスタチンを、同時に又は時間をして別々に投与する為の、請求項4に記載の医薬組成物。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

##### 【発明の属する技術分野】

本発明は、N-(1-オクチル-5カルボキシメチル)-4,6-ジメチルイントリン-7-イル) - 2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルC<sub>0</sub>A（以下、HMG-C<sub>0</sub>Aと省略する。）還元酵素阻害剤を、同時に又は時間をして別々に投与する為の医薬組成物に関する。

##### 【0002】

##### 【従来の技術】

食事の欧米化や人口の高齢化等に伴い、アテローム性動脈硬化症は増加の一途を辿っている。アテローム性動脈硬化症は、心筋梗塞や脳梗塞、脳溢血等の主因となる為、その有効な予防法及び治療法が求められている。アテローム性動脈硬化症をもたらす危険因子として、高脂血症（特に、高コレステロール血症）のほか、高血圧症、インスリン抵抗性に基づく糖代謝異常を挙げることができる。また、これらの危険因子は合併症（シンドロームX）として発病する場合が多く、互いに病因が絡みあっていると考えられている（ダイアビーティス、第37巻、第1595（1988年）[*Diabetes*, 37, 1595 (1988)]）。

アテローム性動脈硬化症を予防又は治療する目的で、高脂血症、高血圧症又はインスリン抵抗性等の各危険因子を抑制する試みがこれまでなされてきた。しかし、プラバスタチンのようなHMG-C<sub>0</sub>A還元酵素阻害剤は、高脂血症を改善し、その結果、アテローム性動脈硬化の抑制効果を發揮するが、重症の高脂血症又は動脈硬化症患者に対しては、単剤での効果が十分とは言えないことが知られている（バイオケミカ・エト・バイオフィジカ・アクタ、第960巻、第294頁（1988年）[*Biochim. Biophys. Acta*, 960, 294 (1988)]）。従って、更に新たな作用の薬剤及び療法が必要とされている。

##### 【0003】

ところで、高脂血症及び動脈硬化症に対して、脂質低下作用のある薬剤を2種以上組み合わせて処方することが有効なことが知られている（ザ・ワシントン・マニュアル・オブ・メディカル・セラピューティクス、第29版（1998年）[The Washington Manual of Medical Therapeutics, 29th Edition, by Department of Medicine, Washington University School of Medicine (1998)]）。また、新たな作用機作の脂質低下剤を既存の薬剤と組み合わせて処方する事の有効性も指摘されている（ダイアビート・アンド・メタボリズム・（パリ）、第21巻、第139頁（1995年）[Diabète & Métabolisme (Paris), 21, 139 (1995)]）。例えば、WO97/16184号公報には、2, 6-ビス（1-メチルエチル）フェニル〔[2, 4, 6-トリス（1-メチルエチル）フェニル]アセチル〕スルファメートとアトルバスタチンを組み合わせて処方する医薬組成物が、具体的に開示されている。

#### 【0004】

しかし、どの薬剤とHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤の組み合わせが、真に有効かつ安全な脂質低下剤、或いは、動脈硬化症の予防薬又は治療薬になり得るかは、依然として不明なところが多く残されている。また、薬剤によっては毒性が強いものもあり（例えば、ドラッグズ・オブ・ザ・フューチャー、第25巻、第171頁（2000年）[Drugs of the Future, 25, 171, (2000)]等）、その毒性を回避することが、多剤との併用療法に於いて重要と考えられ、即ち、どのような薬剤を選択するのかが、最も重要とも考えられる。

#### 【0005】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明者等は、動脈硬化症の予防と治療の重要性に鑑みて種々研究を重ねた結果、N-（1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル）-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤を組み合わせて使用することにより、脂質低下作用、大動脈における動脈硬化に対する進展抑制効果、四肢関節部に発症する黄色腫に対する発症抑制効果が向上し、且つ毒性も弱いため、動脈硬化症又は黄色腫（特に、動脈硬化症）の予防薬又は治療薬（特に、治療薬）として有用である

ことを見出し、本発明を完成するに至った。

## 【0006】

本発明は、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-CoA還元酵素阻害剤を、同時に又は時間をして別々に投与する為の医薬組成物を提供する。

## 【0007】

## 【課題を解決するための手段】

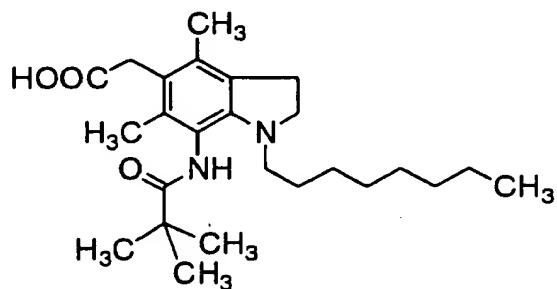
本発明の医薬組成物の有効成分は、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-CoA還元酵素阻害剤である。

## 【0008】

本発明の医薬組成物に於いて、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドは、WO97/12860号(EP0866059)に記載された、下記構造式を有する化合物である。

## 【0009】

## 【化1】



## 【0010】

本発明の医薬組成物の有効成分の一つであるHMG-CoA還元酵素阻害剤は、本来、抗高脂血症の治療剤として使用され、それには微生物由来の天然物質、それから誘導される半合成物質、及び全合成化合物のすべてが含まれ、例えば、

特開昭57-2240号(USP4346227)に記載された、(+)-(3R, 5R)-3, 5-ジヒドロキシ-7-[ (1S, 2S, 6S, 8S, 8aR)-6-ヒドロキシ-2-メチル-8-[ (S)-2-メチルブチリルオキシ]-1, 2, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-1-ナフチル] ヘプタン酸(以下、プラバスタチンと省略する。)、特開昭57-163374号(USP4231938)に記載された、(+)-(1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)-1, 2, 3, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-3, 7-ジメチル-8-[2-[ (2R, 4R)-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル] エチル]-1-ナフチル (S)-2-メチルブチレート(以下、ロバスタチンと省略する。)、特開昭56-122375号(USP4444784)に記載された、(+)-(1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)-1, 2, 3, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-3, 7-ジメチル-8-[2-[ (2R, 4R)-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル] エチル]-1-ナフチル 2, 2-ジメチルブチレート(以下、シンバスタチンと省略する。)、特表昭60-500015号(USP4739073)に記載された、(±)(3R\*, 5S\*, 6E)-7-[3-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸(以下、フルバスタチンと省略する。)、特開平1-216974号(USP5006530)に記載された、(3R, 5S, 6E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-2, 6-ジ-(1-メチルエチル)-5-メトキシメチルピリジン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸(以下、リバスタチンと省略する。)、特開平3-58967号(USP5273995)に記載された、(3R, 5S)-7-[2-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-3-フェニル-4-フェニルアミノカルボニル-1H-ピロール-1-イル]-3, 5-ジヒドロキシヘプタン酸(以下、アトルバスタチンと省略する。)又は特開平5-178841号(USP5260440)に記載された、(+)-(3R, 5S)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンスルフォニルアミノ) ピリミジン-5-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6(E)-ヘプテン酸(以下、ロ

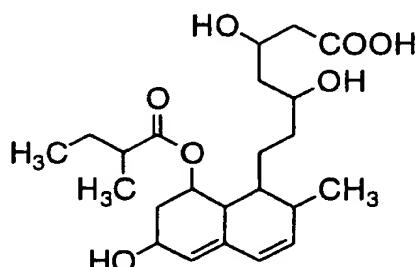
スバスタチンと省略する。) のようなスタチン化合物であり得、好適には、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチン、アトルバスタチン又はロスバスタチンであり、更に好適には、プラバスタチン又はアトルバスタチンであり、特に好適には、プラバスタチンである。

## 【0011】

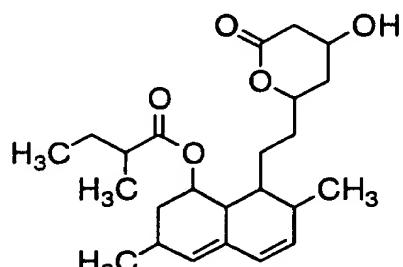
以下に、HMG-CoA還元酵素阻害剤の代表的なものの平面構造式を示す。

## 【0012】

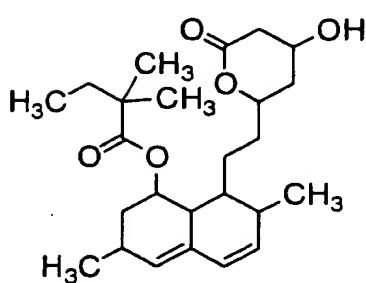
## 【化2】



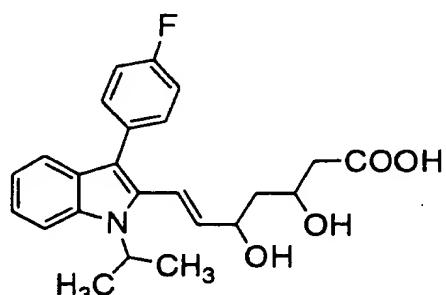
プラバスタチン



ロバスタチン

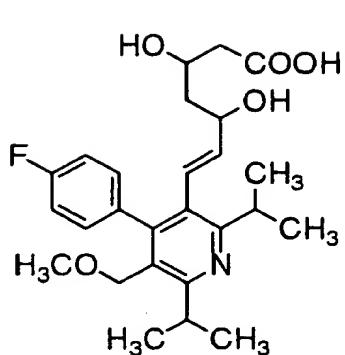


シンバスタチン

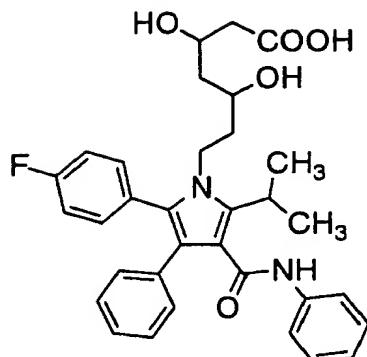


フルバスタチン

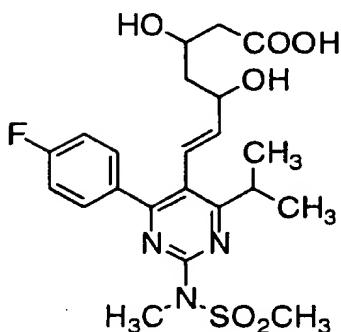
## 【化3】



リバスタチン



アトルバスタチン



ロスバスタチン

## 【0013】

本発明の医薬組成物の有効成分あるN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤は、所望に応じて、常法に従って塩にすることができる。例えば、溶媒中（例えばエーテル類、エステル類又はアルコール類であり得、好適にはエーテル類）、相当する酸と室温で5分乃至30分間処理し、析出した結晶を濾取するか又は減圧下で溶媒を留去することにより得ることができる。そのような塩としては弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩又は磷酸塩等の鉱酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン



酸塩又はp-トルエンスルホン酸塩のようなスルホン酸塩；スマール酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔥酸塩又はマレイン酸塩等カルボン酸塩；又はグルタミン酸塩若しくはアスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げができる。

#### 【0014】

また、本発明の医薬組成物の有効成分であるN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はHMG-C<sub>0</sub>A還元酵素阻害剤は、所望に応じて、常法に従って塩基と処理することにより、それぞれ相当する薬理上許容される塩にすることができる。例えば、溶媒中（例えばエーテル類、エステル類又はアルコール類であり得、好適にはアルコール類）、相当する塩基と室温で5分乃至30分間処理し、析出した結晶を濾取するか又は減圧下で溶媒を留去することにより得ることができる。そのような塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩であり得、好適にはアルカリ金属塩（特にナトリウム塩又はカルシウム塩）である。

#### 【0015】

尚、本発明の医薬組成物の有効成分であるHMG-C<sub>0</sub>A還元酵素阻害剤に於いて、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチン又はアトルバスタチンは、そのラクトン閉環体又はその薬理上許容される塩（好適には、ナトリウム塩又はカルシウム塩等）を包含する。

## 【0016】

本発明の医薬組成物の有効成分であるN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-C<sub>0</sub>A還元酵素阻害剤は、各々幾何異性体、又は不斉炭素を含む場合には立体異性体が存在するが、その各々或いはそれらの混合物のいずれも本発明に包含される。

## 【0017】

本発明の医薬組成物の有効成分であるN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-C<sub>0</sub>A還元酵素阻害剤は、各々水和物として存在することができるが、その各々或はそれらの混合物のいずれも本発明に包含される。

## 【0018】

本発明に於いて、「同時に」投与する、とは、ほぼ同じ時間に投与できる投与形態であれば特に限定はないが、単一の組成物として投与するのが好ましい。

## 【0019】

本発明に於いて、「時間を置いて別々に」投与する、とは、異なった次官に別々に投与できる投与形態であれば特に限定はないが、例えば、最初に、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩を投与し、次いで、決められた時間後に、HMG-C<sub>0</sub>A還元酵素阻害剤を投与したり、或いは、最初にHMG-C<sub>0</sub>A還元酵素阻害剤を投与し、次いで、決められた時間後に、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩を投与したりすることをいう。

## 【0020】

本発明の医薬組成物に於いて、

好適には、

(1) HMG-C<sub>0</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチン、ロバスタチン、シ

ンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチン、アトルバスタチン又はロスバスタチンである医薬組成物、

(2) HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチン又はアトルバスタチンである医薬組成物、を挙げることができ、

更に好適には、

(3) N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 硫酸塩と、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物、

(4) HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、リバスタチン、アトルバスタチン又はロスバスタチンである、(3)に記載の医薬組成物、を挙げることができ、

特に好適には、

(5) N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 硫酸塩と、アトルバスタチンを、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の、(3)に記載の医薬組成物、

(6) N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド 硫酸塩と、プラバスタチンを、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の、(3)に記載の医薬組成物、を挙げができる。

#### 【0021】

##### 【発明の実施の形態】

本発明の医薬組成物の有効成分であるN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩は、WO97/12860 (EP0866059)に記載の方法に従い、容易に製造することができる。

#### 【0022】

また、本発明の医薬組成物の有効成分であるHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤は、WO97/12860号 (EP0866059)、特開平9-143137号



(E P 0 0 7 6 3 5 2 4)、特開昭57-2240号(USP 4 3 4 6 2 2 7)、特開昭57-163374号(USP 4 2 3 1 9 3 8)、特開昭56-122375号(USP 4 4 4 4 7 8 4)、特表昭60-500015号(USP 4 7 3 9 0 7 3)、特開平1-216974号(USP 5 0 0 6 5 3 0)、特開平3-58967号(USP 5 2 7 3 9 9 5)又は特開平5-178841号(USP 5 2 6 0 4 4 0)に記載の方法に従い、容易に製造することができる。

#### 【0023】

本発明のN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物は、優れた脂質低下作用を有し、また大動脈における動脈硬化に対して優れた進展抑制効果を有し、四肢関節部に発症する黄色腫に対して優れた発症抑制効果を有し、毒性も弱いため、動脈硬化症又は黄色腫（特に、動脈硬化症）の予防薬又は治療薬（特に、治療薬）として有用である。尚、本発明のN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤は、それらが組み合わせられ使用されることより、各々単剤で投与された場合に比べ、優れた効果を示す。

#### 【0024】

本発明の医薬組成物の有効成分であるN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤は、各々単独で別々の単位投与形態に、又は混合して物理的に1個の単位投与形態に調製することができる。

#### 【0025】

本発明の医薬組成物を、上記疾患の予防薬又は治療薬として使用する場合には、本発明の医薬組成物の有効成分であるN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤を、各々そ

れ自体或いは適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができる。

[0026]

これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 $\alpha$ 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；ブルランのような有機系賦形剤；及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；磷酸水素カルシウムのような磷酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーズワックス、ゲイ蛾のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DLロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。）、崩壊剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；カルボキシメチルスター<sub>チ</sub>、カルボキシメチルスター<sub>チ</sub>ナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げができる。）、乳化剤（例えば、ベントナイト、ビーガムのようなコロイド性粘土；水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウムのような金属水酸化物；ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウムのような陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウムのような陽イオン界面活性剤；及び、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル

、ショ糖脂肪酸エステルのような非イオン界面活性剤を挙げることができる。）、安定剤（メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げができる。）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げができる。）、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

## 【0027】

本発明の医薬組成物の有効成分であるN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-CoA還元酵素阻害剤の投与量と投与比率は、個々の薬剤の活性、患者の症状、年齢、体重等の種々の条件により変化し得る。

その投与量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、各々、1回当たり下限0.1mg(好適には0.5mg)、上限1000mg(好適には500mg)を、非経口的投与の場合には、1回当たり下限0.01mg(好適には0.05mg)、上限100mg(好適には50mg)を、成人に対して1日当たり1乃至6回、症状に応じて、同時に又は時間を置いて別々に投与することができる。

## 【0028】

尚、HMG-CoA還元酵素阻害剤は、本来的な用途である抗高脂血症剤としての用量よりも、本発明に於ける動脈硬化症の予防又は治療の用途の場合、それらの用量は低めになり得、また、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩との併用による優れた効果により、投与量を更に下げることができる。

また、本発明の医薬組成物の有効成分であるN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-CoA還元酵素阻害剤の投与量の比率も、また、大幅に変わりうるが、例えばN-(1-オクチル-5-カ

ルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) - 2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤の投与量比率は、重量比で、1:500乃至500:1の範囲内であり得る。

## 【0029】

## 【実施例】

以下に、試験例及び製剤例をあげて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

## 【0030】

## 試験例 1

## 脂質低下作用

11週齢の雄性F1 bハムスターを実験に使用した。動物は金属ケージで飼育し、0.05%コレステロール及び10%ココナッツオイルを含む餌、及び水を自由摂取させた。薬剤は5%アラビアゴム溶液中の懸濁液として、一日一回、7日間経口投与した。最終投与後17時間絶食を行い、麻酔下において血液を採取した。血清脂質は酵素法により測定した。結果を表1に示す。尚、表中、VLDLは超低比重リポ蛋白質を示し、LDLは低比重リポ蛋白質を示し、HDLは高比重リポ蛋白質を示し、化合物AはN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル) - 2, 2-ジメチルプロパンアミド硫酸塩を示す。

## 【表1】

	コレステロール濃度			アテロジエニック
	TC	VLDL+LDL	HDL	インデックス
コントロール	253.0	189.4	63.6	3.0
プラバスタチン(3 mg/kg)	244.0	170.6	73.3	2.3
化合物A(30 mg/kg)	170.9	109.0	62.0	1.8
化合物A+プラバスタチン (30 mg/kg)+(3 mg/kg)	151.1	86.9	64.2	1.4

## 【0031】

プラバスタチン単独及びN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド硫酸塩の単独投与群は、それぞれ血清総コレステロール及び血清VLDL+LDLコレステロールを低下させたが、両薬剤を併用することにより、その効果は更に高められた。また動脈硬化のなりやすさの指標であるアテロジエニックインデックス(VLDL+LDLコレステロール/HDLコレステロール)に於いても、プラバスタチン単独及びN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド硫酸塩の単独投与群は、その値を低下させたが、両薬剤を併用することにより、その効果は更に高められた。

## 【0032】

## 製剤例1

## 錠剤

プラバスタチンナトリウム塩(10.0mg)、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド硫酸塩(30.0mg)、乳糖(408.0mg)、トウモロコシデンプン(50.0mg)及びステアリン酸マグネシウム(2.0mg)を混合し、打錠機により打錠して、1錠500mgの錠剤とする。この錠剤は必要に応じて、コーティング(好適には糖衣)を施すことができる。

## 【0033】

## 【発明の効果】

本発明の、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-CoA還元酵素阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物は、大動脈における動脈硬化に対して、優れた進展抑制効果を有し、四肢関節部に発症する黄色腫に対して、優れた発症抑制効果を有し、毒性も弱いため、動脈硬化症又は黄色腫(特に、動脈硬化症)の予防薬又は治療薬(特に、治療薬)として有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

本発明は、優れた脂質低下作用、動脈硬化進展抑制効果を有する医薬組成物を提供する。

【解決手段】

N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩と、HMG-C<sub>0</sub>A還元酵素阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物。

【選択図】

なし。

特2000-265082

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2000-265082
受付番号	50001116480
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成12年 9月 4日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成12年 9月 1日

次頁無

出願人履歴情報

識別番号 [000001856]

1. 変更年月日 1990年 8月15日

[変更理由] 新規登録

住所 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号  
氏名 三共株式会社